

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE –  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>C07K 14/605, A61K 38/22</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/14239</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 25. März 1999 (25.03.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/05804 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 11. September 1998 (11.09.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 40 081.7      12. September 1997 (12.09.97)    DE 197 57 739.3      23. Dezember 1997 (23.12.97)    DE 198 10 515.0      11. März 1998 (11.03.98)      DE  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> FORSSMANN, Wolf, Georg [DE/DE]; Feodor-Lynen-Strasse 31, D-30625 Hannover (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> RICHTER, Rudolf [DE/DE]; Waldstrasse 39, D-30177 Hannover (DE). ADERMANN, Knut [DE/DE]; Schleidenstrasse 5, D-30177 Hannover (DE). MEYER, Markus [DE/DE]; Heidering 38a, D-30625 Hannover (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> COMPOSITION FOR TREATING DIABETES MELLITUS AND OBESITY <b>(54) Bezeichnung:</b> ZUSAMMENSETZUNG ZUR THERAPIE VON DIABETES MELLITUS UND FETTSUCHT <b>(57) Abstract</b> <p>The inventive composition contains at least two of the following active agents A, B, and C. A is at least one hormone which stimulates the production of cAMP, B is at least one substance which inhibits the breakdown of a cyclic nucleotide, and C is at least one hormone which stimulates the production of cGMP.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Zusammensetzung enthaltend mindestens zwei der nachstehend genannten Wirkstoffe A, B, C, wobei A = mindestens ein die Produktion von cAMP stimulierendes Hormon, B = mindestens eine den Abbau eines cyclischen Nukleotids hemmende Substanz, C = mindestens ein die Produktion von cGMP stimulierendes Hormon ist.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Zusammensetzung zur Therapie von  
Diabetes mellitus und Fettsucht

Die Erfindung betrifft die Zusammensetzung der Ansprüche 1 bis 29 sowie ein Arzneimittel enthaltend die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Die hormonelle Regulation der Homöostase des Blutzuckers erfolgt primär durch die pankreatischen Hormone Insulin, Glukagon und Somatostatin. Sie werden in den Langerhansinseln im Pankreas produziert. Diese endokrine Regulation des Blutzuckers steht wiederum unter komplexer Kontrolle durch mit dem Blut zirkulierenden Metaboliten (Glukose, Aminosäuren, Katecholamine, etc.). Obwohl die Insulinsekretion aus dem endokrinen Pankreas überwiegend durch den Blutglukosespiegel stimuliert wird, gibt es auch parakrine Einflüsse durch Hormone wie Glukagon und Somatostatin, auf die Insulinsekretion. Die Modulation der Insulinsekretion in den Inselzellen des Pankreas wird über den Second Messenger zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) vermittelt.

Der cAMP-Metabolismus der Inselzellen des Pankreas wird auf verschiedenen Stufen reguliert. Zum einen kann die Produktion von cAMP in den pankreatischen Beta-Zellen stimuliert werden, zum anderen kann der Abbau von cAMP in den pankreatischen

- 2 -

Beta-Zellen durch verschiedene Phosphodiesterasen stimuliert oder inhibiert werden.

Phosphodiesterasen sind Enzyme, die zyklische Nukleotide (cAMP, cGMP) abbauen. Heutzutage werden sieben verschiedene Gruppen von Phosphodiesterasen, die eine unterschiedliche Substratspezifität und/oder einen unterschiedlichen Mechanismus der Aktivierung/Inhibition besitzen, unterschieden. Für die verschiedenen Gruppen der Phosphodiesterasen sind spezifische Inhibitoren beschrieben worden (z.B.: PDE I Inhibitor: Vinpocetin; PDE II Inhibitor: Trequinsin; PDE III Inhibitor: Milrinone; PDE VI Inhibitor: Rolipram PDE V Inhibitor: Zaprinast).

Guanylin und Uroguanylin sind Peptidhormone, die im Darm gebildet werden und im Blut zirkulieren. Sie gehören zu den Guanylatzyklase aktivierenden Peptiden und stimulieren in verschiedenen Geweben die Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß eine Zusammensetzung enthaltend mindestens zwei der nachstehend genannten Wirkstoffe A, B, C, wobei

- A = mindestens ein die Produktion von cAMP stimulierendes Hormon,
- B = mindestens eine den Abbau eines cyclischen Nukleotids hemmende Substanz,
- C = mindestens ein die Produktion von cGMP stimulierendes Hormon ist,

den Gaben der einzelnen Wirkstoffe zur Therapie überlegen ist.

Der Wirkstoff A ist zum Beispiel ein GLP-1/GLP-1-like Peptide, vorzugsweise GLP-1-(7-34)amid und/oder GLP-1-(7-36)amid. Überraschenderweise besitzt die native Plasma Form

- 3 -

GLP-I-(7-34)COOH und GLP-1-(7-34)amid eine um das 2- bis 3-fach längere Halbwertszeit als das GLP-1-(7-36)amid.

Desweiteren führt die Infusion der GLP-1-(7-34)COOH und GLP-1-(7-34)amid in äquimolaren Mengen zu einer signifikant höheren Insulinfreisetzung und signifikant stärkeren Reduktion des Glukose-Spiegels als die Infusion von GLP-1-(7-36)amid.

Restwirkstoff B ist zum Beispiel ein Phosphodiesterase-inhibitor, vorzugsweise Inhibitor der Phosphodiesterasen der Gruppen III und/oder IV.

Der Wirkstoff C ist zum Beispiel ein Guanylatcyclase-C aktivierendes Peptid der Gene Guanylin und/oder Uroguanylin, vorzugsweise Guanylin-101-115 und/oder Uroguanylin-89-112.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann in Kombination mit einem oder mehreren Peptidhormonen, die Einfluß auf die Inselzellsekretion haben, wie z. B. die Hormone der Sekretin / Gastric Inhibitorische Peptid (GIP) / Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) / Pituary Adenylate Cyclase Activating Peptide (PACAP) / Glucagon Like Peptide II (GLP-II) / Glicentin / Glukagon Genfamilie und/oder der Adrenomedullin, Amylin, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) Genfamilie eingesetzt werden.

Vorzugsweise wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung mit GLP-1 als GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) in seiner C-terminal carboxylierten oder amidierten Form oder als modifizierte GLP-1 Peptide mit folgenden Modifikationen verwendet:

- (a) Substitution der Aminosäure Lysin in Position 26 und/oder 34 durch eine neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D Form von Lysin oder Arginin und/oder Substitution von Arginin in Position 36 durch eine

- 4 -

- neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D Form von Arginin oder Lysin,
- (b) Substitution von Tryptophan in Position 31 durch eine Oxidation-resistente Aminosäure,
- (c) mindestens eine Substitution in folgender Position durch die angegebene Aminosäure :
- Y für V in Position 16;
  - K für S in Position 18;
  - ~~D für E in Position 21;~~
  - S für G in Position 22;
  - R für Q in Position 23;
  - R für A in Position 24; und
  - Q für K in Position 26;
- (d) mindestens eine Substitution in folgender Position durch die angegebene Aminosäure :
- eine kleine neutrale Aminosäure für A in der Position 8;
  - eine saure oder neutrale Aminosäure für E in der Position 9;
  - eine neutrale Aminosäure für G in der Position 10; und
  - eine saure Aminosäure für D in der Position 15;
  - und/oder
- (e) Substitution der Aminosäure Histidin in der Position 7 durch eine neutrale Aminosäure oder die D oder die N-acetylierte oder alkylierte Form von Histidin wobei für die angegebenen Substitutionen die Aminosäuren wahlweise in der D- oder L-Form vorliegen und die in der Position 7 substituierte Aminosäure wahlweise in der N-acetylierten oder N-alkylierten Form substituiert ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung Modifikationen durch Austausch von Aminosäuren in D- oder L-Form auf. Insbesondere sind solche Modifikationen möglich, bei denen die Aminosäuren Lysin in den Positionen 26 und/oder 34 durch K, G, S, A,

- 5 -

L, I, Q, M, R und R† und die Aminosäure Arginin in der Position 36 durch K, K†, G, S, A, L, I, Q, M, und R† und/oder die Aminosäure Tryptophan in der Positionen 31 durch F, V, L, I, A und Y substituiert ist (Das Symbol † bedeutet die D-Form der entsprechenden Aminosäure).

Die oben angegebenen Modifikationen können wahlweise mit mindestens einer Substitution von S für G in Position 22, R in den Positionen 23 und 24 für Q und A, und Q für K in der Position 26 kombiniert wird oder diese Substitutionen zusätzlich mit einer Substitution von D für E in der Position 21 kombiniert werden.

Eine weitere Modifikation betrifft die Substitution von wobei Alanin in Position 8 durch eine kleine neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, St, G, C, Ct, Sar, At, beta-ala, und Aib, wobei die in Position 9 für Glutaminsäure substituierte saure oder neutrale Aminosäure aus der Gruppe von Et, D, Dt, Cay, T, T†, N, N†, Q, Qt, Cit, MSO, und acetyl-K und wobei die in Position 10 für Glycin substituierte neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, St, Y, Y†, T, T† N, N†, Q, Qt, Cit, MSO, acetyl-K, F, und F† stammt.

Auch eine Modifikation, bei der die in Position 7 für Histidin substituierte Aminosäure aus der Gruppe von H†, Y, Y†, F, F†, R, R†, Orn, Ornt, M, M†, N-formyl-H, N-formyl-H†, N-acetyl-H, N-acetyl-H†, N-isopropyl-H, N-isopropyl-H†, N-acetyl-K; N-acetyl-K†, P, and P† stammt, kann verwendet werden.

Insbesondere kommen folgende modifizierte Peptide in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Betracht:

(H†)7-GLP-1(7-37), (Y)7-GLP-1(7-37), (N-acetyl-H)7-GLP-1(7-37), (N-isopropyl-H)7-GLP-1(7-37), (A†)8-GLP-1(7-37), (Et)9- GLP-1(7-37), (D)9- GLP-1(7-37), (Dt)9- GLP-1(7-37), (F†)10- GLP-1(7-37), (S)22(R)23(R)24(Q)26- GLP-1(7-37) und/oder (S)8(Q)9(Y)16(K)18(D)21- GLP-1(7-37) ist.

- 6 -

Desweiteren kommt als Wirkstoff A in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ein Peptid, daß im Vergleich zu GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) oder dem C-terminalen Amid eine erhöhte Resistenz gegen Degradation im Plasma besitzt und/oder mindestens eine der folgenden Modifikationen besitzt:

(α) Substitution von Histidin in Position 7 durch die D Form einer neutralen oder sauren Aminosäure oder der D Form von Histidin;

(β) Substitution von Alanin in Position 8 durch die D Form einer Aminosäure, und

(χ) Substitution von Histidine in Position 7 durch eine N-acylierte (1-6C) oder N-alkylierte (1-6C) Form einer alternativen Aminosäure oder Histidin, in Frage.

Histidin in Position 7 kann durch eine Aminosäure der Gruppe Pt, Dt, Et, Nt, Qt, Lt, Vt, It, und Ht substituiert, die D-Aminosäure in Position 8 durch eine Aminosäure der Gruppe Pt, Vt, Lt, It, und At substituiert und/oder die D-Aminosäure in Position 8 durch eine alkylierte oder acetylierte Aminosäure der Gruppe P, D, E, N, Q, V, L, I, K, und H substituiert sein.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform weist die erfindungsgemäße Zusammensetzung mindestens ein modifiziertes Peptid der folgenden Art auf: (Ht)7-GLP-1(7-37), (N-acetyl-H)7-GLP-1(7-37), (N-isopropyl-H)7-GLP-1(7-37), (N-acetyl-K)7-GLP-1(7-37) und/oder (At)8-GLP-1(7-37) ist.

Es ist für den Fachmann verständlich, daß die Peptidwirkstoffe in phosphorylierter, acetylierter und/oder glycosylierter Form vorliegen können.

Es werden insbesondere vom GLP-1-(7-34)COOH und dem entsprechenden Säureamid abgeleiteten Derivate eingesetzt, die folgende allgemeine Formel aufweisen





wobei R = H oder eine organische Verbindung mit 1 - 10 C-Atomen ist. Vorzugsweise ist R der Rest einer Carbonsäure. Insbesondere bevorzugt sind die folgenden Carbonsäurereste Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-.

Als Wirkstoff B in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kommen insbesondere unspezifische Phosphodiesterase-inhibitoren, wie Papaverin, Theophyllin, Enprofylline und/oder IBMX oder spezifische Phosphodiesterasen-Inhibitoren zum Einsatz.

Besonders bevorzugt sind Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe III (cGMP-inhibierte Phosphodiesterasen) hemmen, Indolidan (LY195115), Cilostamide (OPC 3689), Lixazinone (RS 82856), Y-590, Imazodan (CI914), SKF 94120, Quazinone, ICI 153,110, Cilostazol, Bemorandan (RWJ 22867), Siguazodan (SK&F 94-836), Adibendan (BM 14,478), Milrinone (WIN 47203), Enoximone (MDL 17043), Pimobendan (UD-CG 115), MCI-154, Saterinone (BDF 8634), Sulmazole (ARL 115), UD-CG 212, Motapizone, Piroximone, ICI 118233 und/oder Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe IV (cAMP-spezifische Phosphodiesterasen) hemmen, wie Rolipram ZK 62711; Pyrrolidone), Imidazolidinone (RO 20-1724), Etazolate (SQ 65442), Denbufylline (BRL 30892) ICI63197 und/oder RP73401.

Auch die Phosphodiesteraseinhibitoren, die sowohl Phosphodiesterasen der Gruppen III als auch der Gruppe IV hemmen Tolafentrine, Zardaverine, EMD54622 und/oder Org30029 sind in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung einsetzbar.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält eine wirksame Menge der erfindungsgemäßen Zusammensetzung und ist zur Therapie von insulinabhängigen Diabetes mellitus, nicht insulinab-

hängigen Diabetes mellitus, MODY (maturity-onset diabetes in young people), sekundärer Hyperglykämien im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen (chronische Pankreatitis, Pankreasektomie, Hämochromatose) oder endokrinen Erkrankungen (Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom oder Hyperthyreose), medikamentös induzierter Hyperglykämien (Benzuthiadiazin-Saluretika, Diazoxid oder Glukokortikoide), von pathologischer Glukosetoleranz, von Hyperglykämien, von Dyslipoproteinämien, von Fettsucht, von Hyperlipoproteinämien und/oder Hypothonien geeignet.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zum Beispiel eine deutlich bessere therapeutische Wirkung bei Diabetes mellitus als die Monotherapien mit den Einzelkomponenten.

Untersuchungen ergaben, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen im Tierversuch zu einer signifikant höheren Insulinfreisetzung führen als die Einzelkomponente GLP-1, Phosphodiesteraseinhibitoren, Guanylin oder Uroguanylin. Der Blutzuckerspiegel wird durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung deutlich stärker gesenkt als durch die jeweiligen Einzelkomponenten. Weiterhin zeigte sich, daß bei den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen die therapeutische Dosis insbesondere von GLP-1 signifikant reduziert werden konnte. Aber auch für die anderen Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besteht ein positiv synergistischer Effekt.

Überraschenderweise konnte in Tierversuchen gezeigt werden, daß die Wirkdauer von GLP-1 auf den Blutzucker durch die Kombination mit Phosphodiesterase oder den Guanylatzyklase aktivierenden Peptiden um das 4- bis 5-fache verlängert werden kann. Diesen Ergebnissen liegt die Bestimmung des Blutzuckerspiegels nach einmaliger intravenöser Injektion der verschiedenen Kombinationen zugrunde. Der Blutzuckerspiegel wurde anschließend über einen Zeitraum von 6 Stunden bestimmt.

Während GLP-1 in der Monotherapie kontinuierlich verabreicht werden muß, kann durch die erfindungsgemäße Kombination mit Phosphodiesterasen oder Guanylatzyklase aktivierenden Peptiden eine diskontinuierliche Gabe in einer geeigneten Applikationsform erreicht werden.

Überraschenderweise ergab sich bei den Untersuchungen, daß in den Kombinationstherapien die therapeutisch wirksame GLP-1 Dosis um eine Zehnerpotenz niedriger liegt als bei der Monotherapie mit GLP-1. Sowohl durch Phosphodiesteraseinhibitoren als auch durch Guanylin oder Uroguanylin konnten die Nebenwirkungen der GLP-1 Monotherapie, insbesondere die Verzögerung der Magenentleerung, beseitigt werden.

Überraschenderweise wird nach einmaliger Applikation der Kombinationstherapie nicht nur der postprandiale Anstieg des Blutzuckerspiegels reduziert, sondern auch eine anschließende Abnahme des Glukosespiegels auf fast normalen Blutzuckerspiegel erreicht.

Dies zeigt, daß bei der erfindungsgemäßen Kombination auf eine kontinuierliche Gabe des GLP-1 verzichtet werden kann.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen mit den Einzelkomponenten GLP-1, Phosphodiesteraseinhibitoren, Guanylin oder Uroguanylin wurden in vitro in einem Bioaktivitäts-Assay untersucht. In diesem zellulären Assay wird die Bildung von cAMP untersucht. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ergaben eine signifikant höhere Bildung von cAMP im Assay als die Einzelkomponenten.

Überraschenderweise zeigte sich in Untersuchungen zum Funktionsmechanismus der Guanylin- und Uroguanylin-Wirkung auf die Insulinsekretion, daß cGMP-Analoga zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration in den Inselzellen führen.

Überraschenderweise verlängert die Gabe der erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Wirkungsdauer der Einzelkomponenten.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen reduzieren den Insulinbedarf bei Diabetes mellitus stärker als durch eine entsprechende Gabe von Einzelkomponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eignen sich zur Therapie der insulinabhängigen Diabetes mellitus, nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus, MODY (maturity-onset diabetes in young people), sekundärer Hyperglykämien im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen (chronische Pankreatitis, Pankresektomie, Hämochromatose) oder endokrinen Erkrankungen (Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom oder Hyperthyreose), medikamentös induzierter Hyperglykämien (Benzuthiadiazin-Saluretika, Diazoxid oder Glukokortikoide), pathologischer Glukosetoleranz, Hyperglykämien, Dyslipoproteinämien, Fettsucht, Hyperlipoproteinämien und/oder Hypothonien.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können mit Peptidhormonen, die eine strukturelle Verwandtschaft mit dem Glukagon besitzen, und/oder mit den Peptidhormonen Adrenomedullin, Amylin, und/oder Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) eingesetzt werden. Die zur Glukagon-Multigenfamilie gehörenden Hormone sind das Sekretin, das Gastric Inhibitorische Peptid (GIP), das Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), das Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide (PACAP), das Glucagon Like Peptide II (GLP-II) und das Glicentin. Diese Peptide regulieren in unterschiedlicher Weise den Glukosestoffwechsel, die gastrointestinale Mobilität und das sekretorische Prozessing. Sowohl alle Genprodukte von Secretin, GIP, VIP, PACAP, GLP-II, Glicentin, Adrenomedullin, Amylin und CGRP als auch modifizierte Substanzen von Secretin, GIP, VIP, PACAP, GLP-II, Glicentin,

Adrenomedullin, Amylin und CGRP können für diese Therapie eingesetzt werden.

Zur Therapie von Diabetes mellitus oder Fettsucht durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) in seiner C-terminal carboxylierten oder amidierten Form oder als modifizierte GLP-1 Peptide mit höherer biologischer Aktivität verwendet werden.

Zur Therapie von Diabetes mellitus oder Fettsucht mittels der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können unspezifische Phosphodiesteraseinhibitoren als Wirkstoff B, wie Papaverin, Theophyllin, Enprofylline und/oder IBMX; und/oder spezifische Phosphodiesterasen Inhibitoren und insbesondere Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe III (cGMP-inhibierte Phosphodiesterasen), unter anderem Indolidan (LY195115), Cilostamide (OPC 3689), Lixazinone (RS 82856), Y-590, Imazodan (CI914), SKF 94120, Quazinone, ICI 153,110, Cilostazol, Bemorandan (RWJ 22867), Siguzodan (SK&F 94-836), Adibendan (BM 14,478), Milrinone (WIN 47203), Enoximone (MDL 17043), Pimobendan (UD-CG 115), MCI-154, Saterinone (BDF 8634), Sulmazole (ARL 115), UD-CG 212, Motapizone, Piroximone, ICI 118233 verwendet werden.

Desweiteren kommen Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe IV (cAMP-spizifische Phosphodiesterasen), wie Rolipram ZK 62711; Pyrrolidone), Imidazolidinone (RO 20-1724), Etazolate (SQ 65442), Denbufylline (BRL 30892), ICI63197, RP73401 in Frage.

Auch Phosphodiesteraseinhibitoren die sowohl Phosphodiesterasen der Gruppen III als auch der Gruppe IV, wie Tolafentrine, Zardaverine, EMD54622, Org30029 sind verwendbar.

- 12 -

In vitro-Untersuchungen an RIN-Zellen zeigten überraschenderweise, daß insbesondere spezifische Inhibitoren der PDE II und PDE IV den Abbau von cAMP hemmen.

Die Kombination von spezifischen Inhibitoren der PDE II und GLP-1-(7-34) induziert eine 5- bis 10-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als eine Gabe der Einzelsubstanzen. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Kombination von spezifischen Inhibitoren der PDE IV und GLP-1-(7-34) eine 10- bis 15-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als eine Gabe von Einzelsubstanzen induziert.

Als Wirkstoff C kommen Guanylat C-aktivierende Peptide der Gene Guanylin und/oder Uroguanylin, vorzugsweise Guanylin-101-115 und/oder Uroguanylin-89-112 in Betracht.

Zur Therapie von Diabetes mellitus oder Fettsucht durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können die Genprodukte von Guanylin und Uroguanylin oder modifizierte, biologisch aktivere Moleküle von Guanylin und/oder Uroguanylin eingesetzt werden.

Die Kombination von spezifischen Inhibitoren der PDE II und Guanylin induziert eine 2- bis 3-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als die Einzelsubstanz PDE II-Inhibitor und eine 5- bis 7-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als die Einzelsubstanz Guanylin induziert. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß die Kombination von spezifischen Inhibitoren der PDE IV und Guanylin eine 2- bis 3-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als die Einzelsubstanz PDE IV-Inhibitor und eine 10- bis 15-fach höhere intrazelluläre cAMP-Konzentration als die Einzelsubstanz Guanylin induziert.

Die pharmakologisch verträglichen Salze werden in ähnlicher Weise durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als anorganische Säuren kommen zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder

Bromwasserstoffsäure, als organische Säuren zum Beispiel Carbon-, Sulfo- oder Sulfonsäuren wie Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Succinsäure, Alginsäure, Benzoessäure, 2-Phenoxybenzoessäure, 2-Acetoxybenzoessäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, 3-Aminosalicylsäure, Ascorbinsäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Oxalsäure, Aminosäuren, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Methylbenzolsulfonsäure oder Naphtalin-2-sulfonsäure in Frage.

Zur Herstellung der Arzneimittel wird neben den üblichen Hilfsmitteln, Träger- und Zusatzstoffen eine therapeutisch wirksame Kombination der Einzelsubstanzen oder deren Salze zur Behandlung der genannten Erkrankungen verwendet. Die Dosis des Kombinationspräparates ist abhängig von Spezies, Körpergewicht, Alter, individuellem Zustand und Applikationsart.

Peptidhaltige Arzneimittel werden in der dem Fachmann bekannten Weise für geeignete Applikationsweisen hergestellt. So kommen insbesondere orale, intravenöse, intramuskuläre, intrakutane, intrathekale und transpulmonale Applikation in Betracht. Die zu verabreichende Dosis für GLP-1 und seine Analoga beträgt bevorzugt 0,1 µg/kg Körpergewicht bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis für Guanylin und seine Analoga beträgt bevorzugt 0,1 µg/kg Körpergewicht bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die zu verabreichende Dosis für Uroguanylin und seine Analoga beträgt bevorzugt 0,1 µg/kg Körpergewicht bis 10 mg/kg Körpergewicht. Als Applikationsformen kommen auch die in Mizellen und Biopolymere verpackten Peptide in Betracht.

Desweiteren können bekannte Releaseformen, mittels deren die Freisetzung von galenischen Darreichungsformen der Ingredientien dauerhaft oder pulsatorisch erreicht wird, zur Applikation verwendet werden. Dazu gehören vorzugsweise

Biopolymere als Träger, Liposomen als Träger oder Infusionspumpen, so daß die Applikation u.a. subkutan, intravenös, peroral, intramuskulär oder transpulmonal durchgeführt werden können.

Feste Arzneiformen können inerte Hilfs- und Trägerstoffe enthalten, wie z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactulose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglycol); für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und/oder Süßstoffe enthalten.

Flüssige Arzneiformen können sterilisiert sein und/oder gegebenenfalls Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Penetrationsmittel, Emulgatoren, Spreitmittel, Lösungsvermittler, Salze zur Regelung des osmotischen Drucks oder zur Pufferung und/oder Viskositätsregulatoren enthalten.

Derartige Zusätze sind zum Beispiel Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze). Zur Regelung der Viskosität kommen hochmolekulare Polymere in Frage wie beispielsweise flüssiges Polyethylenoxid, Carboxymethylcellulosen, Polyvinylpyrrolidone, Dextrane oder Gelatine. Feste Trägerstoffe sind zum Beispiel Stärke, Laktolose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylen glycol).



Ölige Suspensionen für parenterale Anwendungen können vegetabile synthetische oder semisynthetische Öle wie beispielsweise flüssige Fettsäureester mit jeweils 8 bis 22 C-Atomen in den Fettsäureketten, zum Beispiel Palmitin-, Laurin-, Tridecyl-, Margarin-, Stearin-, Arachin-, Myristin-, Behen-, Pentadecyl-, Liol-, Elaidin-, Brasidin-, Eruca-, oder Ölsäure, die mit ein- bis dreiwertigen Alkoholen mit 1 bis 6 C-Atomen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Pentanol oder deren Isomere, Glycol oder Glycerol verestert sein. Derartige Fettsäureester sind beispielsweise handelsübliche Miglyole, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, PEG 6-Caprinsäure, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen, Polyoxyethylenglycaroltrioleate, Ethyloleat, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Kokosfettsäure-Isopropylester, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Milchsäureethylester, Dibuthylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, Polyolfettsäureester u.a. Ebenso geeignet sind Silikonöle verschiedener Viskosität oder Fettalkohole wie Isotrideoxylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-Alkohol oder Oleylalkohol, Fettsäuren wie beispielsweise Ölsäure. Weiterhin können vegetabile Öle wie Rizinusöl, Mandelöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Erdnußöl oder Sojabohnenöl Verwendung finden.

Als Lösungsmittel, Gelbildner und Lösungsvermittler kommen in Frage Wasser oder mit Wasser mischbare Lösungsmittel. Geeignet sind zum Beispiel Alkohole wie beispielsweise Ethanol oder Isopropylalkohol, Benzylalkohol, 2-Octyldodecanol, Polyethylenglykol, Wachse, Methylcelloseive, Celloseive, Ester, Morpholine, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Cyclohexan etc..

Als Filmbildner können Celluloseether verwendet werden, die sich sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln lösen bzw. anquellen können und nach dem Trocknen eine Art Film bilden, wie beispielsweise Hydroxypropylcellulose,

Methylcellulose, Ethylzellulose oder lösliche Stärken. Mischformen zwischen Gel- und Filmbildnern sind dadurch ebenfalls möglich. Hier kommen vor allem ionische Makromoleküle zur Anwendung, wie z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure und deren Salze, Natriumamylopektinsemiglykolat, Alginsäure oder Propylenglykolalginat als Natriumsalz, Gummi arabicum, Xanthan-Gummi, GuarGummi oder Carrageenan.

Als weitere Formulierungshilfsmittel können eingesetzt werden: Glycerin, Paraffin unterschiedlicher Viskosität, Triethanolamin, Collagen, Allantoin, Novantisolsäure, Parfüm-Öle.

Auch die Verwendung von Tensiden, Emulgatoren oder Netzmitteln kann zur Formulierung notwendig sein, wie zum Beispiel von NaLaurylsulfat, Fettalkohlethersulfaten, Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat, polyoxyethyliertes Rizinusöl, oder Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Cetylalkohol, Lecithin, Glycerinmonostearat, Polyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykoether, Cetyltrimethylammoniumchlorid oder Mono-/Dialkylpolyglykoether-orthophosphorsäure-monoethanolaminsalze.

Stabilisatoren wie Mentmerillenite oder kolloidale Kieselsäure zur Stabilisierung von Emulsionen oder zur Verhinderung des Abbaus der aktiven Substanzen wie Antioxidanzien, beispielsweise Tocopherole oder Butylhydroxyanisol, oder Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäureester, können ebenfalls zur Zubereitung der gewünschten Formulierungen gegebenenfalls erforderlich sein.

Die Herstellung, Abfüllung und die Verschließung der Präparate erfolgt unter den üblichen antimikrobiellen und aseptischen Bedingungen. Die Abpackung erfolgt möglichst in separaten Dosiseinheiten zur Erleichterung der Handhabung, auch hier wie bei parenteralen Formen gegebenenfalls aus

- 17 -

Stabilitätsgründen durch separate Abpackungen der Wirkstoffe beziehungsweise deren Kombinationen als Lyophilisat, gegebenenfalls mit festen Trägerstoffen und den erforderlichen Lösungsmitteln etc.

## SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann  
(B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31  
(C) ORT: Hannover  
(E) LAND: Deutschland  
(F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Zusammensetzung zur Therapie von Diabetes mellitus und Fettsucht

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 1

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk  
(B) COMPUTER: IBM PC compatible  
(C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS  
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEOUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 28 Aminosäuren  
(B) ART: Aminosäure  
(C) STRANGFORM: nicht bekannt  
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys  
20 25

A n s p r ü c h e

1. Zusammensetzung enthaltend mindestens zwei der nachstehend genannten Wirkstoffe A, B, C, wobei  
  
A = mindestens ein die Produktion von cAMP stimulierendes Hormon,  
B = mindestens eine den Abbau eines cyclischen Nukleotids hemmende Substanz,  
C = mindestens ein die Produktion von cGMP stimulierendes Hormon ist.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei Wirkstoff A GLP-1/GLP-1-like Peptide, vorzugsweise GLP-1-(7-34)amid und/oder GLP-1-(7-36)amid ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Wirkstoff B Phosphodiesteraseinhibitoren, vorzugsweise Inhibitoren der Phosphodiesterasen der Gruppen III und/oder IV ist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Wirkstoff C Guanylatcyclase-C aktivierenden Peptiden der Gene Guanylin und/oder Uroguanylin, vorzugsweise Guanylin-101-115 und/oder Uroguanylin-89-112 ist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit einem oder mehreren Peptidhormonen, die Einfluß auf die Inselzellsekretion haben, wie z. B. die Hormone der Sekretin / Gastric Inhibitorische Peptid (GIP) / Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) / Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide (PACAP) / Glucagon Like Peptide II (GLP-II) / Glicentin / Glukagon Genfamilie und/oder der Adrenomedullin, Amylin, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) Genfamilie.

- 20 -

6. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Wirkstoff A GLP-1 ist und als GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) in seiner C-terminal carboxylierten oder amidierten Form verwendet wird.
7. Zusammensetzung nach mindestens einem Ansprüche 1 bis 6, wobei im Wirkstoff GLP-1 die Aminosäure Lysin in Position 26 und/oder 34 durch eine neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D-Form von Lysin oder Arginin und/oder Substitution von Arginin in Position 36 durch eine neutrale Aminosäure, Arginin oder eine D-Form von Arginin oder Lysin substituiert ist.
8. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei im Wirkstoff GLP-1 Tryptophan in Position 31 durch eine Oxidation-resistente Aminosäure substituiert ist.
9. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei im Wirkstoff GLP-1 mindestens eine in der jeweiligen Position angegebene Aminosäure durch die nachstehende Aminosäure substituiert ist:  
Y für V in Position 16;  
K für S in Position 18;  
D für E in Position 21;  
S für G in Position 22;  
R für Q in Position 23;  
R für A in Position 24; und  
Q für K in Position 26.
10. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei in GLP-1 mindestens eine in der jeweiligen Position angegebene Aminosäure durch die nachstehende Aminosäure substituiert ist:  
eine kleine neutrale Aminosäure für A in der Position 8;

eine saure oder neutrale Aminosäure für E in der Position 9;

eine neutrale Aminosäure für G in der Position 10; und

eine saure Aminosäure für D in der Position 15.

11. Zusammensetzung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei im Wirkstoff GLP-1 die Aminosäure Histidin in der Position 7 durch eine neutrale Aminosäure oder die D oder die N-acetylierte oder alkylierte Form von Histidin substituiert ist, und wobei für die angegebenen Substitutionen die Aminosäuren wahlweise in der D- oder L-Form vorliegen und die in der Position 7 substituierte Aminosäure wahlweise in der N-acetylierten oder N-alkylierten Form vorliegen.
12. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 11, wobei die Aminosäuren Lysin in den Positionen 26 und/oder 34 durch K<sup>+</sup>, G, S, A, L, I, Q, M, R und R<sup>+</sup> und die Aminosäure Arginin in der Position 36 durch K, K<sup>+</sup>, G, S, A, L, I, Q, M, und R<sup>+</sup> substituiert ist.
13. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 12, wobei die Aminosäure Tryptophan in der Positionen 31 durch F, V, L, I, A und Y substituiert ist.
14. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 13, wobei die in Anspruch 6 angegebene Modifikation wahlweise mit mindestens einer Substitution von S für G in Position 22, R in den Positionen 23 und 24 für Q und A, und Q für K in der Position 26 kombiniert wird oder diese Substitutionen zusätzlich mit einer Substitution von D für E in der Position 21 kombiniert werden.
15. Zusammensetzung nach Ansprüchen 6 bis 14, wobei Alanin in Position 8 durch eine kleine neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, S<sup>+</sup>, G, C, C<sup>+</sup>, Sar, A<sup>+</sup>, beta-ala, und Aib substituiert ist und wobei die in Position 9 für

- 22 -

Glutaminsäure substituierte saure oder neutrale Aminosäure aus der Gruppe von Et, D, Dt, Cay, T, Tt, N, Nt, Q, Qt, Cit, MSO, und acetyl-K stammt und wobei die in Position 10 für Glycin substituierte neutrale Aminosäure aus der Gruppe von S, St, Y, Yt, T, Tt, N, Nt, Q, Qt, Cit, MSO, acetyl-K, F, und Ft stammt.

16. Zusammensetzung nach Ansprüchen 6 bis 15, wobei die in Position 7 für Histidin substituierte Aminosäure aus der Gruppe von Ht, Y, Yt, F, Ft, R, Rt, Orn, Ornt, M, Mt, N-formyl-H, N-formyl-Ht, N-acetyl-H, N-acetyl-Ht, N-isopropyl-H, N-isopropyl-Ht, N-acetyl-K; N-acetyl-Kt, P, and Pt stammt.
17. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 16, wobei das modifizierte Peptid:

(Ht) 7-GLP-1(7-37),  
(Y) 7-GLP-1(7-37),  
(N-acetyl-H) 7-GLP-1(7-37),  
(N-isopropyl-H) 7-GLP-1(7-37),  
(At) 8-GLP-1(7-37),  
(Et) 9- GLP-1(7-37),  
(D) 9- GLP-1(7-37),  
(Dt) 9- GLP-1(7-37),  
(Ft) 10- GLP-1(7-37),  
(S) 22 (R) 23 (R) 24 (Q) 26- GLP-1(7-37), und/oder  
(S) 8 (Q) 9 (Y) 16 (K) 18 (D) 21- GLP-1(7-37) ist.

18. Zusammensetzung nach Ansprüchen 1 bis 17, wobei ein Peptid, daß im Vergleich zu GLP-1(7-34), GLP-1(7-35), GLP-1(7-36), oder GLP-1(7-37) oder dem C-terminalen Amid eine erhöhte Resistenz gegen Degradation im Plasma besitzt und/oder mindestens eine der folgenden Modifikationen besitzt:



- ( $\alpha$ ) Substitution von Histidin in Position 7 durch die D Form einer neutralen oder sauren Aminosäure oder der D Form von Histidin;
- ( $\beta$ ) Substitution von Alanin in Position 8 durch die D Form einer Aminosäure, und
- ( $\chi$ ) Substitution von Histidine in Position 7 durch eine N-acylierte (1-6C) oder N-alkylierte (1-6C) Form einer alternativen Aminosäure oder Histidin.
19. Zusammensetzung nach Anspruch 18, wobei Histidin in Position 7 durch eine Aminosäure der Gruppe P†, D†, E†, N†, Q†, L†, V†, I†, and H† substituiert ist.
20. Zusammensetzung nach Anspruch 18 oder 19, wobei die D-Aminosäure in Position 8 durch eine Aminosäure der Gruppe P†, V†, L†, I†, und A† substituiert ist.
21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 18 bis 20, wobei die D-Aminosäure in Position 8 durch eine alkylierte oder acetylierte Aminosäure der Gruppe P, D, E, N, Q, V, L, I, K, und H substituiert ist.
22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 18 bis 21, wobei das modifizierte Peptid
- (H†)7-GLP-1(7-37),
- (N-acetyl-H)7-GLP-1(7-37),
- (N-isopropyl-H)7-GLP-1(7-37),
- (N-acetyl-K)7-GLP-1(7-37), und/oder
- (A†)8-GLP-1(7-37) ist.
23. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, wobei die Wirkstoffe in phosphorylierter, acetylierter und/oder glycosylierter Form vorliegen.

- 24 -

24. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 23, wobei Wirkstoff B unspezifische Phosphodiesterase-inhibitoren, wie  
Papaverin,  
Theophyllin,  
Enprofylline und/oder  
IBMX ist.
25. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, wobei Wirkstoff B spezifische Phosphodiesterasen Inhibitoren ist.
26. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 25, wobei Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe III (cGMP-inhibierte Phosphodiesterasen) hemmen, wie
- |                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| Indolidan (LY195115),     | Adibendan (BM 14,478),  |
| Cilostamide (OPC 3689),   | Milrinone (WIN 47203),  |
| Lixazinone (RS 82856),    | Enoximone (MDL 17043),  |
| Y-590,                    | Pimobendan (UD-CG 115), |
| Imazodan (CI914),         | MCI-154,                |
| SKF 94120,                | Saterinone (BDF 8634),  |
| Quazinone,                | Sulmazole (ARL 115),    |
| ICI 153,110,              | UD-CG 212,              |
| Cilostazol,               | Motapizone              |
| Bemorandan (RWJ 22867),   | Piroximone und/oder     |
| Siguazodan (SK&F 94-836), | ICI 118233.             |
27. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei die Phosphodiesteraseinhibitoren, die die Phosphodiesterasen der Gruppe IV (cAMP-spezifische Phosphodiesterasen) hemmen
- Rolipram ZK 62711; Pyrrolidone),  
Imidazolidinone (RO 20-1724)  
Etazolate (SQ 65442)

- 25 -

Denbufylline (BRL 30892)  
ICI63197 und/oder  
RP73401 sind.

28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, wobei die Phosphodiesteraseinhibitoren, die sowohl Phosphodiesterasen der Gruppen III als auch der Gruppe IV hemmen

Tolafentrine,  
Zardaverine,  
EMD54622 und/oder  
Org30029 sind.

29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, wobei der Wirkstoff C Guanylat C-aktivierende Peptide der Gene Guanylin und/oder Uroguanylin, vorzugsweise Guanylin-101-115 und/oder Uroguanylin-89-112 ist.

30. Verbindung mit der allgemeinen Formel



wobei R = H oder eine organische Verbindung mit  
1 - 10 C-Atomen ist.

31. Verbindung gemäß Anspruch 30, wobei R der Rest einer Carbonsäure ist.
32. Verbindung gemäß Anspruch 31 oder 32, wobei R Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl- ist.
33. Arzneimittel enthaltend eine wirksame Menge der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 29 oder eine Verbindung nach einem der Ansprüche 30 bis 32 zur

- 26 -

Therapie von insulinabhängigen Diabetes mellitus, nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus, MODY (maturity-onset diabetes in young people), zur Behandlung sekundärer Hyperglykämien im Zusammenhang mit Pankreaserkrankungen (chronische Pankreatitis, Pankreasektomie, Hämochromatose) oder endokrinen Erkrankungen (Akromegalie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom oder Hyperthyreose), zur Behandlung medikamentös induzierter Hyperglykämien (Benzothiadiazin-Saluretika, Diazoxid oder Glukokortikoide), zur Therapie von pathologischer Glukosetoleranz, zur Therapie von Hyperglykämien, zur Therapie von Dyslipoproteinämien, zur Therapie von Fettsucht, zur Therapie von Hyperlipoproteinämien und/oder Hypotonien.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05804

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K14/605 A61K38/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 98 37894 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 3 September 1998 see page 3, paragraph 3; claims 1-3 see page 2, paragraph 5 see page 3, paragraph 7 ---	1, 3, 24-28, 33
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DOUGLAS I) 8 August 1991	30-33
Y	see page 4, line 13 - page 7, line 7  see page 22, paragraph 2; claims see page 24, line 13 - page 27, line 9 see page 28, line 13 - page 29, line 17 --- -/--	1, 2, 6-23, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 1999

Date of mailing of the international search report

09/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05804

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 18786 A (NOVONORDISK AS) 30 September 1993	30
Y	see page 4, line 20 - page 5, line 29; claims 1-3,6,7 see page 7, paragraph 2 see page 9, paragraph 2 see page 3, line 15-30 ---	1,2, 6-23,33
X	WO 97 23461 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 3 July 1997	1,3,33
A	see page 2, paragraph 2 see page 20, line 21-33 see page 21, line 2-30 ---	27
X	SCHMIDTLER ET AL: "GLP-1(7-36) amide, -(1-37) and -(1-36) amide: Potent cAMP-Dependent Stimuli of Rat Parietal Cell Function" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 260, no. 6-I, June 1991, pages g940-g950, XP002093090 see page G941, right-hand column, line 22-27, paragraph 2; figure 1 see page G947, left-hand column - page G947, right-hand column ---	1-3,6,24
X	DUNDORE ET AL: "Effects of Nucleotide Cyclase Activators on the Depressor Response to Selective Low Km Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibitors in Rats" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, vol. 23, no. 2, 1991, pages 171-180, XP002093091 see page 172; figures 1,2 ---	1,3, 25-27
X	FISCH ET AL: "Synergistic Interaction of Adenylate Cyclase Activators and Nitric Oxide Donor SIN-1 on Platelet Cyclic AMP" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, vol. 289, no. 3, 1995, pages 455-461, XP002093092 see page 455-456, left-hand column; figure 4; table 1 ---	1
A	WO 95 31214 A (LONDON HEALTH ASS) 23 November 1995 see page 7, line 5-27; claims 1-6 ---	1,2,6, 30,33
A	WO 97 31943 A (NOVONORDISK AS) 4 September 1997 see page 18, paragraph 5; claims 1,14,15 ---	1,2,30, 33
	-/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05804

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 24334 A (HIRAMURA TAKAHIRO) 10 July 1997 see claims ----	1,3,25, 33
A	US 5 140 102 A (MONSANTO CO) 18 August 1992 see column 1, line 8-12 see column 2, line 10-13 -----	4,29

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP/98/ 05804

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim nos.: 1-33

**Remark:** Although Claims 1-33 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05804

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837894	A	03-09-1998	AU 6823098 A	18-09-1998
WO 9111457	A	08-08-1991	AT 164852 T	15-04-1998
			CA 2073856 A	25-07-1991
			DE 69129226 D	14-05-1998
			DE 69129226 T	30-07-1998
			DK 512042 T	11-05-1998
			EP 0512042 A	11-11-1992
			ES 2113879 T	16-05-1998
			US 5545618 A	13-08-1996
WO 9318786	A	30-09-1993	AU 3888893 A	21-10-1993
			CN 1088835 A	06-07-1994
			EP 0631505 A	04-01-1995
			JP 7504670 T	25-05-1995
			US 5631224 A	20-05-1997
WO 9723461	A	03-07-1997	AU 1201397 A	17-07-1997
			CA 2241093 A	03-07-1997
			EP 0874824 A	04-11-1998
			US 5849770 A	15-12-1998
WO 9531214	A	23-11-1995	AU 2404495 A	05-12-1995
			CA 2190112 A	12-05-1995
			EP 0762890 A	19-03-1997
			JP 10500114 T	06-01-1998
WO 9731943	A	04-09-1997	AU 1871597 A	16-09-1997
			CA 2246733 A	04-09-1997
			CZ 9802736 A	16-12-1998
			EP 0891378 A	20-01-1999
			NO 984005 A	31-08-1998
WO 9724334	A	10-07-1997	AU 1209597 A	28-07-1997
			CA 2241186 A	28-06-1997
			EP 0882718 A	09-12-1998
			AU 4400597 A	05-05-1998
			WO 9815530 A	16-04-1998
US 5140102	A	18-08-1992	NONE	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07K14/605 A61K38/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RESEARCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 98 37894 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 3. September 1998 siehe Seite 3, Absatz 3; Ansprüche 1-3 siehe Seite 2, Absatz 5 siehe Seite 3, Absatz 7 ---	1,3, 24-28,33
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DOUGLAS I) 8. August 1991	30-33
Y	siehe Seite 4, Zeile 13 - Seite 7, Zeile 7  siehe Seite 22, Absatz 2; Ansprüche siehe Seite 24, Zeile 13 - Seite 27, Zeile 9 siehe Seite 28, Zeile 13 - Seite 29, Zeile 17 --- -/--	1,2, 6-23,33



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Februar 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kanbier, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93 18786 A (NOVONORDISK AS) 30. September 1993	30
Y	siehe Seite 4, Zeile 20 - Seite 5, Zeile 29; Ansprüche 1-3,6,7 siehe Seite 7, Absatz 2 siehe Seite 9, Absatz 2 siehe Seite 3, Zeile 15-30 ---	1,2, 6-23,33
X	WO 97 23461 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD) 3. Juli 1997	1,3,33
A	siehe Seite 2, Absatz 2 siehe Seite 20, Zeile 21-33 siehe Seite 21, Zeile 2-30 ---	27
X	SCHMIDTLER ET AL: "GLP-1(7-36) amide, -(1-37) and -(1-36) amide: Potent cAMP-Dependent Stimuli of Rat Parietal Cell Function" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, Bd. 260, Nr. 6-I, Juni 1991, Seiten g940-g950, XP002093090 siehe Seite G941, rechte Spalte, Zeile 22-27, Absatz 2; Abbildung 1 siehe Seite G947, linke Spalte - Seite G947, rechte Spalte ---	1-3,6,24
X	DUNDORE ET AL: "Effects of Nucleotide Cyclase Activators on the Depressor Response to Selective Low Km Cyclic AMP Phosphodiesterase Inhibitors in Rats" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, Bd. 23, Nr. 2, 1991, Seiten 171-180, XP002093091 siehe Seite 172; Abbildungen 1,2 ---	1,3, 25-27
X	FISCH ET AL: "Synergistic Interaction of Adenylate Cyclase Activators and Nitric Oxide Donor SIN-1 on Platelet Cyclic AMP" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, MOLECULAR PHARMACOLOGY SECTION, Bd. 289, Nr. 3, 1995, Seiten 455-461, XP002093092 siehe Seite 455-456, linke Spalte; Abbildung 4; Tabelle 1 ---	1
A	WO 95 31214 A (LONDON HEALTH ASS) 23. November 1995 siehe Seite 7, Zeile 5-27; Ansprüche 1-6 ---	1,2,6, 30,33
A	WO 97 31943 A (NOVONORDISK AS) 4. September 1997 siehe Seite 18, Absatz 5; Ansprüche 1,14,15 ---	1,2,30, 33
	---	
	-/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 24334 A (HIRAMURA TAKAHIRO) 10. Juli 1997 siehe Ansprüche -----	1,3,25, 33
A	US 5 140 102 A (MONSANTO CO) 18. August 1992 siehe Spalte 1, Zeile 8-12 siehe Spalte 2, Zeile 10-13 -----	4,29

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05804

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-33  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-33 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05804

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9837894	A	03-09-1998	AU	6823098 A	18-09-1998
WO 9111457	A	08-08-1991	AT	164852 T	15-04-1998
			CA	2073856 A	25-07-1991
			DE	69129226 D	14-05-1998
			DE	69129226 T	30-07-1998
			DK	512042 T	11-05-1998
			EP	0512042 A	11-11-1992
			ES	2113879 T	16-05-1998
			US	5545618 A	13-08-1996
WO 9318786	A	30-09-1993	AU	3888893 A	21-10-1993
			CN	1088835 A	06-07-1994
			EP	0631505 A	04-01-1995
			JP	7504670 T	25-05-1995
			US	5631224 A	20-05-1997
WO 9723461	A	03-07-1997	AU	1201397 A	17-07-1997
			CA	2241093 A	03-07-1997
			EP	0874824 A	04-11-1998
			US	5849770 A	15-12-1998
WO 9531214	A	23-11-1995	AU	2404495 A	05-12-1995
			CA	2190112 A	12-05-1995
			EP	0762890 A	19-03-1997
			JP	10500114 T	06-01-1998
WO 9731943	A	04-09-1997	AU	1871597 A	16-09-1997
			CA	2246733 A	04-09-1997
			CZ	9802736 A	16-12-1998
			EP	0891378 A	20-01-1999
			NO	984005 A	31-08-1998
WO 9724334	A	10-07-1997	AU	1209597 A	28-07-1997
			CA	2241186 A	28-06-1997
			EP	0882718 A	09-12-1998
			AU	4400597 A	05-05-1998
			WO	9815530 A	16-04-1998
US 5140102	A	18-08-1992	KEINE		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**